

Universitätsspital Zürich  
Neurochirurgische Klinik  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Bertalanffy

---

Arbeit unter der Anleitung von PD Dr. med. Emanuela Keller

**Neurogenes Lungenödem bei Patienten mit aneurysmatischer  
Subarachnoidalblutung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde an der medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Manuela Keller  
von Hochfelden

**Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. H. Bertalanffy  
Zürich 2007**

## **Verdankungen**

Ich möchte allen, die mir bei der Arbeit an meiner Dissertation geholfen haben, von ganzem Herzen danken.

Ich danke Prof. Dr. med. Y. Yonekawa, Universität Zürich, für die Genehmigung diese Dissertation durchzuführen und für seine Unterstützung.

Ich danke Prof. Dr. med. A. Valavanis, Universität Zürich, für die Weiterbildung in den klinischen Neurofächern und für sein grosses Engagement.

Ich danke Frau Dr. med. A. Pangalu für die Unterstützung bei der Auswertung neuroradiologischer Befunde.

Ich danke Herrn P. Roth für die wissenschaftlichen Zeichnungen und Frau R. Frick für die Überarbeitung des Literaturverzeichnisses und die Unterstützung bei der Archivarbeit.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	4
2.	Einleitung.....	6
3.	Patienten und Methoden.....	7
4.	Resultate .....	8
4.1	Beziehung zum Schweregrad der Blutung .....	8
4.2	Beziehung zur Lokalisation und Ausdehnung der Blutung in der CT- Untersuchung .....	9
4.3	Beziehung zur Lokalisation des rupturierten Aneurysmas.....	10
4.4	Beziehung zum Outcome .....	12
4.5	Herz-Kreislaufveränderungen.....	13
4.6	Zusammenfassung der Resultate.....	14
5.	Diskussion .....	16
5.1	Geschichte .....	16
5.2	Aetiologie und Pathogenese .....	17
5.2.1	Auslösende Mechanismen, Korrelation zum Schweregrad der Blutung, Lokalisation des Aneurysmas und Outcome .....	17
5.2.2	Auswirkungen auf den Kreislauf .....	21
5.3	Klinik.....	24
5.3.1	Klinische Manifestation .....	24
5.3.2	Zusatzuntersuchungen.....	24
5.3.2.1	Thorax-Röntgen .....	24
5.3.2.2	EKG.....	25
5.3.2.3	Laboruntersuchungen .....	25
5.3.2.4	Echokardiographie .....	26
5.4	Therapie .....	27
5.5	Prognose .....	28
5.6	Schlussfolgerungen, Empfehlungen zur Früherkennung und Therapie .....	28
6.	Abkürzungsverzeichnis .....	29
7.	Literaturverzeichnis.....	30
8.	Curriculum Vitae.....	35

## 1. Zusammenfassung

### **Hintergrund:**

Das Neurogene Lungenödem (NLE) ist nach Ausschluss einer primären Herzerkrankung oder einer anderen Ursache des akuten Lungenversagens definiert als ein Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen, der im Zusammenhang mit einer akuten Schädigung des zentralen Nervensystems auftritt. Das NLE stellt eine lebensbedrohliche Komplikation in der Akutphase nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung dar und bedarf sofortiger Diagnostik und Therapie. Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung eines NLE sollten anhand spezifischer Kriterien entsprechend frühzeitig erkannt und behandelt werden.

### **Zielsetzung:**

Es sollen Risikofaktoren zur Entwicklung eines NLE identifiziert werden. Insbesondere werden Lokalisation, Ausdehnung und Schweregrad der Blutungen sowie die Lokalisation der Aneurysmen mit dem Auftreten eines NLE korreliert. Diagnostische Kriterien, kardiale Komplikationen, Therapieansätze, Verlauf und Prognose werden ausführlich diskutiert.

### **Methodik:**

Die Krankengeschichten von 39 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung, die innerhalb von 3 Tagen nach Aneurysmaruptur in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsspitals Zürich behandelt worden waren, wurden bezüglich klinischer und radiologischer Kriterien auf Anzeichen eines NLE analysiert. Bei Patienten mit NLE wurden zusätzlich der Schweregrad der Subarachnoidalblutung, die Lokalisation von Blutung und rupturiertem Aneurysma, Elektrokardiographie-Untersuchungen (EKG) und Herzenzyme in der Akutphase sowie das Outcome ausgewertet.

### **Resultate:**

Ein NLE trat in 39 von 477 Patienten mit aneurysmatischer SAB auf (Inzidenz 8.1%). In der Population mit NLE traten im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant häufiger mittelschwere und schwere Blutungen auf ( $p < 0.0001$ ). Bezüglich Schweregrad nach Hunt und Hess lagen in der Gruppe mit NLE bei 36 von 39 Patienten (92.3%) die Schweregrade 3-5 vor, während in der Gesamtpopulation 252 von 477 Patienten (52.8%) den Graden 3-5 zugehörten. In der Gruppe mit NLE wiesen alle Patienten Fisher Grad 3 und 4 Blutungen auf, während in der Gesamtpopulation 367 Patienten (76.9%) den Fisher Graden 3 und 4 zugehörten. Bei Patienten mit NLE war die

Lokalisation der rupturierten Aneurysmen in der hinteren Zirkulation gegenüber der vorderen Zirkulation signifikant häufiger ( $p=0.0146$ ). In der Gruppe mit NLE waren 13 der 38 lokalisierbaren rupturierten Aneurysmen (34.2%) im hinteren Kreislauf, wohingegen in der Gesamtpopulation nur 81 von 476 (17%) im hinteren Kreislauf lokalisiert waren. 23 von 39 Patienten mit einem NLE verstarben (Mortalität 59%). Nur 1 Patient verstarb aufgrund respiratorischer Dekompensation bei zentralen Lungenembolien. Alle anderen Patienten verstarben direkt an den cerebralen Folgen der Subarachnoidalblutung. Nur 9 der 39 Patienten (23.1%) überlebten ohne oder mit nur leichten Behinderungen (Glasgow Outcome Scale 4 und 5). Pathologische EKG-Veränderungen wurden bei 20 Patienten dokumentiert (62.5%) und erhöhte Herzenzyme zeigten 20 von 33 Patienten (60.6%). Nahezu alle Patienten (37 von 39; 94.9%) bedurften innerhalb der ersten 3 Tage der Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen.

### **Schlussfolgerungen:**

In der Patientenserie mit NLE war die Mortalität mit 59% hoch. Der Anteil an Patienten, die mit einem guten Outcome überlebten, war hingegen mit 23.1% gering. Alle bis auf einen Patienten starben an den Folgen der cerebralen Herniation und nur 1 Patient verstarb in der akuten Phase an einer nicht zerebralen Ursache. Dies spricht dafür, dass das NLE für sich als kardiopulmonale Komplikation nach Subarachnoidalblutung frühzeitig erkannt und behandelt, die Gesamtprognose nach Subarachnoidalblutung kaum verschlechtert. Vielmehr entscheidend für das Outcome ist der primär hohe Schweregrad der Blutung, der bei Patienten mit NLE im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant höher ist.

Als wesentliche diagnostische Kriterien müssen vom Notarzt hämorrhagisches, schaumiges Sekret und auskultatorisch feuchte Nebengeräusche erkannt werden. Wesentliche Risikofaktoren zur Entwicklung eines NLE sind der hohe Schweregrad der Blutung, die diffuse, ausgedehnte Blutung in der Computertomographie und die Lokalisation des Aneurysmas in der posterioren Zirkulation.

Nur durch die frühe Erkennung des NLE aller in der Akutphase beteiligten Fachdisziplinen kann die optimale Therapie eingeleitet und ein Versterben aufgrund kardiopulmonaler Dekompensation verhindert werden. Verbesserte Oxygenierung und Kreislaufverhältnisse tragen zusätzlich dazu bei, dass sich das durch die primäre Blutung geschädigte Gehirn besser erholen und ein besseres neurologisches Outcome erzielt werden kann.

## 2. Einleitung

Definiert wird das Neurogene Lungenödem (NLE) nach Ausschluss einer primären Herzerkrankung oder einer anderen Ursache des akuten Lungenversagens als ein Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen, der sich im Zusammenhang mit einer Schädigung des zentralen Nervensystems entwickelt<sup>1</sup>.

Das NLE tritt auf bei Patienten, die unter einem akuten Anstieg des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure; ICP) leiden. Häufige Ursachen eines NLE sind aneurymatische Subarachnoidalblutungen (SAB)<sup>2</sup> oder Schädelhirntraumen<sup>3</sup>. Vereinzelt beschrieben wird es auch bei Patienten mit Blutungen im Kleinhirn<sup>4</sup> und Rückenmark<sup>5</sup>. Das NLE kann zu einem akuten Herz-Lungen-Versagen mit Hypoperfusion und Hypoxie lebenswichtiger Organe führen. Insbesondere das durch die primäre Blutung vorgeschädigte, bezüglich der Entwicklung von Sekundärischämien vulnerable Gehirn erleidet durch Minderperfusion und O<sub>2</sub>-Mangel zusätzlichen Schaden. Damit stellt das NLE eine akut lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit SAB dar und bedarf sofortiger Diagnostik und Therapie.

In der Literatur sind kaum Zusammenhänge zwischen Lokalisation und Ausdehnung der Blutung und der Häufigkeit des Auftretens eines NLE beschrieben. Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung eines NLE sollten anhand spezifischer Kriterien frühzeitig identifiziert werden, damit entsprechende prophylaktische und therapeutische Massnahmen ergriffen werden können.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen Risikofaktoren zur Entwicklung eines NLE identifiziert werden. Insbesondere werden Lokalisation, Ausdehnung und Schweregrad der Blutungen sowie die Lokalisation der Aneurysmen mit dem Auftreten eines NLE korreliert. Diagnostische Kriterien, Therapieansätze sowie Verlauf und Prognose werden ausführlich diskutiert.

### **3. Patienten und Methoden**

Von Januar 1998 bis Mai 2005 wurden in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsspitals Zürich 477 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung innerhalb von 3 Tagen nach Aneurysmaruptur behandelt. Ihre Krankengeschichten und Thoraxröntgenbilder wurden bezüglich der Kriterien eines NLE analysiert.

Die Patienten, die in unsere Fallserie aufgenommen wurden, mussten folgende klinische Kriterien erfüllen: Nach Ausschluss einer primären Herzerkrankung, einer Aspiration oder einer anderen Ursache des akuten Lungenversagens, das Vorliegen auskultatorisch feuchter Nebengeräusche und schaumig-blutigem Trachealsekret.

Als radiologische Zeichen des NLE galten: Eine vermehrte Gefässzeichnung bei gleichzeitiger Unschärfe der Gefässe durch perivasales Oedem und unscharfe Hili<sup>6</sup>, flächige oder unscharf begrenzte, fleckige Verdichtungen, die je nach Ausmass der Flüssigkeitseinlagerungen in den Alveolen von flauen Trübungen bis zu dichten Konsolidierungen reichen und ein positives Luftbronchogramm<sup>7</sup>.

Bei den Patienten mit NLE wurden zusätzlich folgende Patientencharakteristika erfasst: Der Schweregrad der SAB (Hunt und Hess-, und Fisher Grad), anhand der Computertomographie-(CT) und Angiographie-Untersuchungen die Lokalisation der Blutung und des rupturierten Aneurysmas sowie das Auftreten von Pupillenstörungen und von ICP-Anstiegen. Das Outcome wurde 1 Jahr nach der primären Blutung in der Neurochirurgischen Poliklinik erfasst und anhand der Glasgow Outcome Scale (GOS) ausgewertet<sup>8</sup>.

Die 12-Ableitungs-EKG-Untersuchungen unmittelbar nach Hospitalisation der Patienten wurden analysiert, ebenso die Herzenzyme (Creatin Kinase, Creatin Kinase-MB, Troponin T oder I und Myoglobin). Als Parameter des erweiterten Kreislaufmonitorings (Swan Ganz Katheter oder arterieller Thermodilutionkatheter) wurden Herzzeitvolumen, Herzindex und die erforderliche Dosis von Katecholaminen zur Kreislaufstabilisierung ausgewertet.

Die Häufigkeit von Ereignissen in der Gruppe der Patienten mit NLE gegenüber der Gesamtpopulation von Patienten mit aneurysmatischer SAB wurde anhand des Fisher's Exakt-Test untersucht.

## **4. Resultate**

Im Zeitraum von Januar 1998 bis Mai 2005 waren bei 39 von 477 Patienten (31 Frauen, 8 Männer) die Kriterien zur Diagnose eines NLE erfüllt. Damit betrug die Inzidenz in der untersuchten Patientenpopulation 8.1%. Das mittlere Alter der Patienten mit NLE betrug 54.4 Jahre +/- 12.7.

### **4.1 Beziehung zum Schweregrad der Blutung**

Der Schweregrad der Blutung wurde bei der ersten klinischen Untersuchung und basierend auf der ersten CT-Untersuchung festgelegt (Tabelle 1). In der Population mit NLE traten im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant häufiger mittelschwere und schwere Blutungen auf ( $p < 0.0001$ ). Bezüglich Hunt und Hess Grad lagen in der Gruppe mit NLE bei 36 von 39 Patienten (92.3%) die Schweregrade 3-5 vor, während in der Gesamtpopulation 252 von 477 Patienten (52.8%) den Schweregraden 3-5 zugehörten. In der Gruppe mit NLE wiesen alle Patienten Fisher Grad 3-4 auf, während in der Gesamtpopulation 367 Patienten (76.9%) dem Fisher Grad 3-4 zugehörten. Leichte Blutungen, Fisher Grad 1 und 2, waren in der Patientengruppe mit NLE nicht vertreten. Dies im Gegensatz zur Gesamtpopulation mit einem Anteil an Fisher Grad 1 und 2 Blutungen von 110 Patienten (23.1%).



**Tabelle 1:** Vergleich des Schweregrades der Blutung anhand Hunt und Hess- und Fisher- Grad der Patienten mit NLE gegenüber der Gesamtpopulation.

<b>Vergleich des Schweregrades der Blutung</b>	<b>Anzahl Patienten mit NLE n=39 (%)</b>	<b>Anzahl Patienten Gesamtpopulation n=477 (%)</b>
<b>Hunt und Hess Grad</b>		
Grad 1	0	75 (15.7%)
Grad 2	3 (7.7%)	150 (31.5%)
Grad 3	5 (12.8%)	86 (18%)
Grad 4	16 (41%)	92 (19.3%)
Grad 5	15 (38.5%)	74 (15.5%)
<b>Fisher Grad</b>		
Grad 1	0	28 (5.9%)
Grad 2	0	82 (17.2%)
Grad 3	9 (23.1%)	148 (31%)
Grad 4	30 (76.9%)	219 (45.9%)

Pupillenstörungen (Anisokorie oder Mydriase) als Zeichen der transtentoriellen und/oder transforaminalen Herniation wurden bei 13 von 39 Patienten mit NLE (33.3%) beobachtet. Bei 24 Patienten wurde der ICP mittels Ventrikeldrainage oder Subduralsonde monitorisiert, davon hatten 16 Patienten (66.6%) erhöhte Werte (>15mmHg).

#### **4.2 Beziehung zur Lokalisation und Ausdehnung der Blutung in der CT-Untersuchung**

Anhand der Blutverteilung im Subarachnoidalraum wurde eine allfällige Dominanz der Blutung in der vorderen, mittleren und hinteren Schädelgrube untersucht (Tabelle 2). Am häufigsten zeigte sich eine diffuse Blutverteilung in der CT. Diese Patienten wiesen alle schwere Blutungen Fisher Grad 3 und 4 auf. Es zeigte sich keine Beziehung zwischen dem Auftreten eines NLE und einer bestimmten, dominanten Blutverteilung in der ersten CT Untersuchung.

**Tabelle 2:** Lokalisation und Ausdehnung der Blutung in der ersten CT-Untersuchung nach Auftreten der SAB.

<b>Dominanz der Blutung im CT</b>	<b>Anzahl Patienten n=39 (%)</b>
Vordere Schädelgrube	10 (25.6 %)
Mittlere Schädelgrube	5 (12.8 %)
Diffuse Blutverteilung in der vorderen und mittleren Schädelgrube	3 (7.7 %)
Hintere Schädelgrube	6 (15.4 %)
Diffuse Blutverteilung in allen drei Schädelgruben	15 (38.5 %)

#### **4.3 Beziehung zur Lokalisation des rupturierten Aneurysmas**

In der Patientengruppe mit NLE war bei 38 Patienten eine Lokalisation des Aneurysmas mit Kontrastmittel-CT oder Angiographie möglich. Die Lokalisation der rupturierten Aneurysmen ist in Tabelle 3 aufgelistet. Bei einem Patienten konnte auf der CT-Angiographie keine Blutungsquelle gesehen werden. Wegen Kreislaufinstabilität musste auf die Durchführung einer Angiographie verzichtet werden. Der Patient verstarb kurze Zeit darauf. Bei Patienten mit NLE war die Lokalisation der rupturierten Aneurysmen in der hinteren Zirkulation gegenüber der vorderen Zirkulation signifikant häufiger ( $p=0.0146$ ). In der Gruppe mit NLE waren 13 der 38 lokalisierbaren, rupturierten Aneurysmen (34.2%) im hinteren Kreislauf, wohingegen in der Gesamtpopulation signifikant weniger häufig rupturierte Aneurysmen (81 von 476; 17%) im hinteren Kreislauf lokalisiert waren. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Gruppe mit einem NLE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Aneurysmalokalisation an einzelnen Gefäßen.

**Tabelle 3:** Lokalisation des rupturierten Aneurysmas bei Patienten mit NLE gegenüber der Gesamtpopulation.

<b>Lokalisation des rupturierten Aneurysmas</b>	<b>Anzahl Patienten mit NLE n=39 (%)</b>	<b>Anzahl Patienten Gesamtpopulation n=477 (%)</b>
<b>Vorderer Kreislauf</b>		
ICA	1 (2.6%)	41 (8.6%)
ICA/Pcom	7 (18%)	62 (13%)
ICA/Ophthalmica	0	5 (1%)
ACA	0	10 (2.1%)
Acom	10 (25.6%)	155 (32.5%)
Choroidea anterior	0	4 (0.8%)
Pericallosa	1 (2.6%)	24 (5%)
MCA	6 (15.4%)	94 (19.7%)
<b>Hinterer Kreislauf</b>		
BA	7 (18%)	39 (8.2%)
PICA	4 (10.2%)	23 (4.8%)
VA	1 (2.6%)	7 (1.5%)
PCA	1 (2.6%)	8 (1.7%)
SCA	0	4 (0.8%)
<b>Nicht lokalisierte Blutungsquelle</b>	1 (2.6%)	1 (0.2%)

ICA: Arteria carotis interna; Pcom: Arteria communicans posterior; Acom: Arteria communicans anterior; ACA: Arteria cerebri anterior; MCA: Arteria cerebri media; BA: Arteria basilaris; PICA: Arteria cerebelli inferior posterior; VA: Arteria vertebralis; PCA: Arteria cerebri posterior; SCA: Arteria cerebelli superior

#### 4.4 Beziehung zum Outcome

23 von 39 Patienten mit einem NLE verstarben (Mortalität 59%). Die Todesursachen sind in Tabelle 4 aufgelistet. Nur 1 Patient (4.3%) verstarb aufgrund respiratorischer Dekompensation bei zentralen Lungenembolien. Alle anderen Patienten (22 von 23 Patienten; 95.7%) verstarben direkt an den Folgen der SAB, davon 7 in der Akutphase innerhalb der ersten 24 Stunden.

**Tabelle 4:** Todesursachen bei Patienten mit NLE

<b>Todesursache</b>	<b>Anzahl Patienten mit NLE n=23 (%)</b>
<b>Cerebrale Herniation durch primäre Blutung, generalisiertem Hirnödem und/oder Nachblutung</b>	13 (56.5%)
Innerhalb 24 Stunden	7
Im Verlauf	6
<b>Cerebrale Infarkte durch Vasospasmen</b>	1 (4.3%)
<b>Persistierendes vegetatives Zustandsbild bei Sekundärischämien</b>	8 (34.8%)
<b>Respiratorische Dekompensation bei zentralen Lungenembolien</b>	1 (4.3%)

Die Beziehung zwischen Pupillenstörung bei Eintritt und dem Outcome wurde ausgewertet. Bei 13 Patienten mit NLE wurde bei Eintritt eine Pupillenstörung diagnostiziert. Es zeigten 4 Patienten eine Anisokorie, 9 eine bilaterale Mydriase. Von den 9 Patienten mit Mydriase verstarben 8 Patienten, nur ein Patient überlebte mit schweren Behinderungen (GOS 3).

Das Outcome der Patienten wurde nach 12 Monaten untersucht (Tabelle 5). Im Mittelwert betrug der GOS nach 12 Monaten 2.18 +/- 1.6. 9 der 39 Patienten (23.1%) überlebten ohne oder mit nur leichten Behinderungen (GOS 4 und 5), 7 Patienten (17.9%) überlebten schwer behindert (GOS 2 und 3) und 23 Patienten (59%) verstarben.

**Tabelle 5:** Outcome der Patienten mit einem NLE nach 12 Monaten

<b>Glasgow Outcome Scale</b>	<b>Anzahl Patienten mit NLE n=39 (%)</b>
GOS 5	6 (15.4%)
GOS 4	3 (7.7%)
GOS 3	6 (15.4%)
GOS 2	1 (2.5%)
GOS 1	23 (59%)

#### **4.5 Herz-Kreislaufveränderungen**

Aus der vorliegenden Serie wurden 2 Patienten in den zuweisenden Spitälern primär nicht als SAB erkannt und als akute Myokardischämie behandelt.

Bei 32 der 39 Patienten wurde in der Akutphase eine EKG-Untersuchung durchgeführt. Bei 20 von 32 Patienten (62.5%) zeigten sich pathologische EKG-Veränderungen. Die EKG-Befunde zeigten in den meisten Fällen (17 von 32 Patienten, 53.1%) Ischämiezeichen über der Vorderwand und in 3 Fällen (9.4%) das Bild eines Schenkelblocks. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von EKG-Veränderungen in den Untergruppen unterschiedlicher Schweregrade Fisher 3 und 4.

Bei 33 Patienten wurden in der Akutphase die Herzenzyme bestimmt. Die Normalwerte entsprachen bei der Creatin Kinase „myocardial band“ (CK-MB) Aktivität < 24 U/l und bei der Creatin Kinase total (CK) für Frauen < 167 U/l; für Männer < 190 U/l. Bei 13 von 33 Patienten (39.4%) war der CK-MB-Wert im Normalbereich. 20 von 33 Patienten (60.6%) zeigten erhöhte CK-MB-Werte. Bei diesen 20 Patienten war zugleich auch die CK erhöht.

Das Troponin wurde bei 29 von 39 Patienten bestimmt. Bei 17 von 29 Patienten (58.6%) waren das Troponin, die CK-MB und die CK erhöht. 2 Patienten zeigten Troponin Werte > 2.8 ng/ml (Normalwerte < 0.5 ng/ml). Beide Patienten mussten aufgrund von Rhythmusstörungen reanimiert werden.

Hämodynamische Veränderungen: Bei 15 von 39 Patienten wurde der Herzindex (Cardiac index; CI; l/min/m<sup>2</sup>) mittels arteriellem Thermodilutionskatheter (PiCCO-System, Pulsion, München, Deutschland) oder Pulmonalkatheter (Baxter) gemessen. Der CI betrug im Mittel 3.03 l/min/m<sup>2</sup> +/- 0.6 l/min/m<sup>2</sup> (Normwert 3,5-5 l/min/m<sup>2</sup>). Bei 5 Patienten wurden Werte unterhalb von 3 l/min/m<sup>2</sup> gemessen. Bei 4 Patienten wurde in der Akutphase eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Bei 3 Patienten zeigte sich ein Normalbefund, bei einem Patienten eine diffuse linksventrikuläre Funktionsstörung (Auswurfraction 24%).

37 von 39 Patienten (94.9%) bedurften innerhalb der ersten 3 Tage zur Kreislaufunterstützung intravenöser Dauerinfusionen von Katecholaminen. Als Katecholamine wurden Dobutrex, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin verabreicht. Die meisten Patienten erhielten eine Kombinationstherapie. Dobutrex wurde bis zu einer Maximaldosis von 1000 µg/min, Dopamin bis zu 500 µg /min, Noradrenalin bis zu 36 µg /min und Adrenalin bis zu 6 µg /min verabreicht.

#### **4.6 Zusammenfassung der Resultate**

##### **Schweregrad, Lokalisation und Ausdehnung der Blutung sowie Lokalisation des rupturierten Aneurysmas**

In der Gruppe mit NLE traten im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant häufiger mittelschwere und schwere Blutungen auf ( $p < 0.0001$ ). Bezüglich Hunt und Hess Grad lagen in der Gruppe mit NLE bei 36 von 39 Patienten (92.3%) die Schweregrade 3-5 vor, während in der Gesamtpopulation 252 von 477 Patienten (52.8%) den Schweregraden 3-5 zugehörten. In der Gruppe mit NLE wiesen alle Patienten Blutungen Fisher Grad 3-4 auf, während in der Gesamtpopulation 367 Patienten (76.9%) Fisher Grad 3-4 zugehörten. Leichte Blutungen Fisher Grad 1 und 2 waren in der Patientengruppe mit NLE nicht vertreten.

Pupillenstörungen (Anisokorie oder Mydriase) als Zeichen einer transtentoriellen und/oder transforaminalen Herniation wurden in der Gruppe mit NLE bei 33.3% der Patienten dokumentiert.

Es zeigte sich keine Beziehung zwischen dem Auftreten eines NLE und einer bestimmten, dominanten Blutverteilung in der ersten CT-Untersuchung. Andererseits zeigte sich bezüglich der Lokalisation des rupturierten Aneurysmas bei Patienten mit

NLE ein signifikant häufigeres Auftreten von rupturierten Aneurysmen in der hinteren Zirkulation ( $p=0.0146$ ). In der Gruppe mit NLE waren 13 der 38 lokalisierbaren, rupturierten Aneurysmen (34.2%) im hinteren Kreislauf, wohingegen in der Gesamtpopulation signifikant weniger häufig rupturierte Aneurysmen (81 von 476; 17%) im hinteren Kreislauf lokalisiert waren.

### **Outcome**

23 von 39 Patienten mit einem NLE verstarben (Mortalität 59%). Nur 1 Patient verstarb aufgrund respiratorischer Dekompensation bei zentralen Lungenembolien. Alle anderen Patienten (22 von 23 Patienten; 95.7%) verstarben direkt an den cerebralen Folgen der SAB. 9 der 39 Patienten (23.1%) überlebten ohne oder mit nur leichten Behinderungen (GOS 4 und 5), 7 Patienten (17.9%) überlebten schwer behindert (GOS 2 und 3).

### **Herz- Kreislaufveränderungen**

Pathologische EKG-Veränderungen wurden bei 20 Patienten dokumentiert (62.5%). Erhöhte CK-MB-Werte zeigten 20 von 33 Patienten (60.6%). Das Troponin wurde bei 29 von 39 Patienten bestimmt. Bei 17 von 29 Patienten (58.6%) waren alle 3 Werte, das Troponin, die CK-MB und die CK erhöht. Nahezu alle Patienten (37 von 39; 94.9%) bedurften innerhalb der ersten 3 Tage der Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen, wobei langfristig bei keinem Patienten klinische Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion persistierten.

## 5. Diskussion

### 5.1 Geschichte

Erstmals von Naunyn und Schreiber 1881 in Deutschland beschrieben<sup>9</sup>, interpretierte Cushing als Erster die kardiovaskuläre Reaktion bei erhöhtem ICP. Er postulierte, dass der Blutdruckanstieg bei erhöhtem ICP der Aufrechterhaltung der intrakraniellen Blutzirkulation diene<sup>10</sup>. Cushing publizierte 1901 im Johns Hopkins Hospital Bulletin eine Arbeit über die Regulationsmechanismen des Vasomotorenzentrums, das während eines ICP-Anstiegs den Blutdruck reguliert. Als Resultat der Experimente führte er ein Postulat ein. Dies besagt, dass der erhöhte ICP den Anstieg des Blutdrucks verursacht und dieser dazu neigt, ein höheres Niveau zu erreichen, als der Druck, der auf die Medulla oblongata ausgeübt wird<sup>10</sup>. Diese Blutdruck-Antwort, bei der der systemische diastolische Blutdruck ansteigt und sich auf einem höheren Wert als der ICP stabilisiert, wurde bekannt unter dem Namen „Cushing Reflex“<sup>11</sup>. Moutier hat 1918 auf das Lungenödem bei Patienten mit offenem Schädel-Hirn-Trauma hingewiesen, das sich einige Stunden nach dem Unfall bei anscheinend ungestörter Herztätigkeit entwickelt. Er berichtete, dass die Kranken in der reichlich produzierten Oedemflüssigkeit geradezu erstickten<sup>12</sup>. In den 30er Jahren wurde die Lehrmeinung über die Entstehung des akuten Lungenödems geändert. Bis anhin glaubte man an eine „Rückstauung des Blutes nach den Lungen“. Nun wurde nervösen Reflexvorgängen erhöhte Beachtung geschenkt. Professor Hess berichtete 1934 in der Wiener Wochenschrift über das Vorkommen von Lungenödem bei Patienten mit Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem. Darin eingeschlossen waren Grosshirnerkrankungen wie Tumore, Blutungen und epileptische Anfälle, Kleinhirnerkrankungen, Erkrankungen des verlängerten Marks und des Rückenmarks, Verletzungen des Zentralnervensystems sowie Erkrankungen des peripheren Nervus Vagus. Er beobachtete, dass ein plötzlicher Druckanstieg durch sympathische Erregung zu einer mächtigen kongestiven Hyperämie und zu einem Oedem der Lungen führt. Nach dem Stande des damaligen Wissens, so schrieb er weiter, konnten die Nervenbahnen, deren Irritationen dem akuten Lungenödem zu Grunde lagen, nicht präzisiert werden. Bereits bekannt war, berichtete er, dass vom Mittelhirn und Zwischenhirn Reflexe ausgehen, die das alveoläre Kapillarnetz in den Lungen beeinflussen. Hess kam zum Schluss, dass bei der



Entstehung des akuten Lungenödems der Sympathikus und der Vagus beteiligt sind<sup>12</sup>. An der Universität Minnesota wurden von 1932 bis 1937 886 Patienten mit spontanen und traumatischen Hirnblutungen auf Lungenödem und Lungenstauung hin untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Autopsisch wurde gezeigt, dass bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten mit Hirnblutung ein Lungengewicht von über 900g gemessen wurde. Häufigkeit und Gewicht waren am ausgeprägtesten bei den Patienten, die innerhalb einer Stunde verstorben waren. Die Autoren folgerten, dass sich ein Lungenödem oder eine Lungenstauung unmittelbar nach einer Hirnblutung entwickeln<sup>13</sup>. Es wurde in den 60er Jahren gezeigt, dass die Regulation des systemischen Drucks oberhalb des intrakraniellen Drucks über eine Stimulation des autonomen Nervensystems, insbesondere des Sympathikus, erfolgt. Eine Steigerung des venösen und arteriellen Gefäßtonus und initial der myokardialen Inotropie soll die Perfusion des Gehirns aufrechterhalten<sup>14</sup>. Der starke Anstieg des Widerstandes in den systemischen und pulmonalen Gefässen und die Zunahme des Vagotonus, der einen negativ inotropen Einfluss hat, kann zum Linksherzversagen und schliesslich zum pulmonalen Oedem führen<sup>11 14 15</sup>.

## **5.2 Aetiologie und Pathogenese**

### **5.2.1 Auslösende Mechanismen, Korrelation zum Schweregrad der Blutung, Lokalisation des Aneurysmas und Outcome**

Für die Entstehung des NLE ist die wesentliche pathophysiologische Veränderung der akute ICP-Anstieg. Dieser führt zu einem starken Anstieg der Sympathikusaktivität und zu einem Anstieg des Blutdrucks (Cushing Reflex). Der ICP wurde in der vorliegenden Fallserie bei 24 Patienten gemessen. 16 Patienten (66.6%) zeigten erhöhte Werte. Bei 13 von 39 Patienten (33.3 %) wurde bei Spitaleintritt eine Pupillenstörung als Zeichen des akuten ICP-Anstiegs mit beginnender cerebraler Herniation beobachtet.

In den meisten Fällen sind alle Strukturen des ZNS diesem Druckanstieg ausgesetzt, jedoch sind vor allem die Kreislauf kontrollierenden Zentren in der Medulla oblongata von Bedeutung. Die dortige Druckzunahme führt zu einer Stimulation des autonomen Nervensystems.

Die Daten der vorliegenden Fallserie zeigten keine Dominanz bezüglich Lokalisation einzelner Aneurysmen. Hingegen war die Anzahl rupturierter Aneurysmen der hinteren

Zirkulation mit 34.2% signifikant höher als in der Gesamtpopulation mit 17%. Da die Häufigkeit der rupturierten Aneurysmen der A. basilaris und generell der hinteren Zirkulation bei Patienten mit NLE gegenüber der Gesamtpopulation höher ist, scheint diese Lokalisation der Blutungsquelle einen Einfluss auf die Entwicklung eines NLE zu haben.

Zum Vergleich der Lokalisation der rupturierten Aneurysmen wurde die Gesamtpopulation von 477 Patienten mit aneurysmatischer SAB, welche von Januar 1998 bis Mai 2005 in der Neurochirurgischen Klinik innerhalb von 3 Tagen nach Symptombeginn behandelt wurden, herangezogen. Die Verteilung der rupturierten Aneurysmen in der Gesamtpopulation erscheint repräsentativ. In der Serie von Yasargil (n=941) zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit der häufigsten Lokalisation des rupturierten Aneurysmen, ebenfalls der A. communicans anterior mit 39.4%, gefolgt von der A. cerebri media 18.1% und der A. communicans posterior 17.1%. Aneurysmen der A. basilaris zeigten einen Anteil von 7.7% <sup>16</sup>.

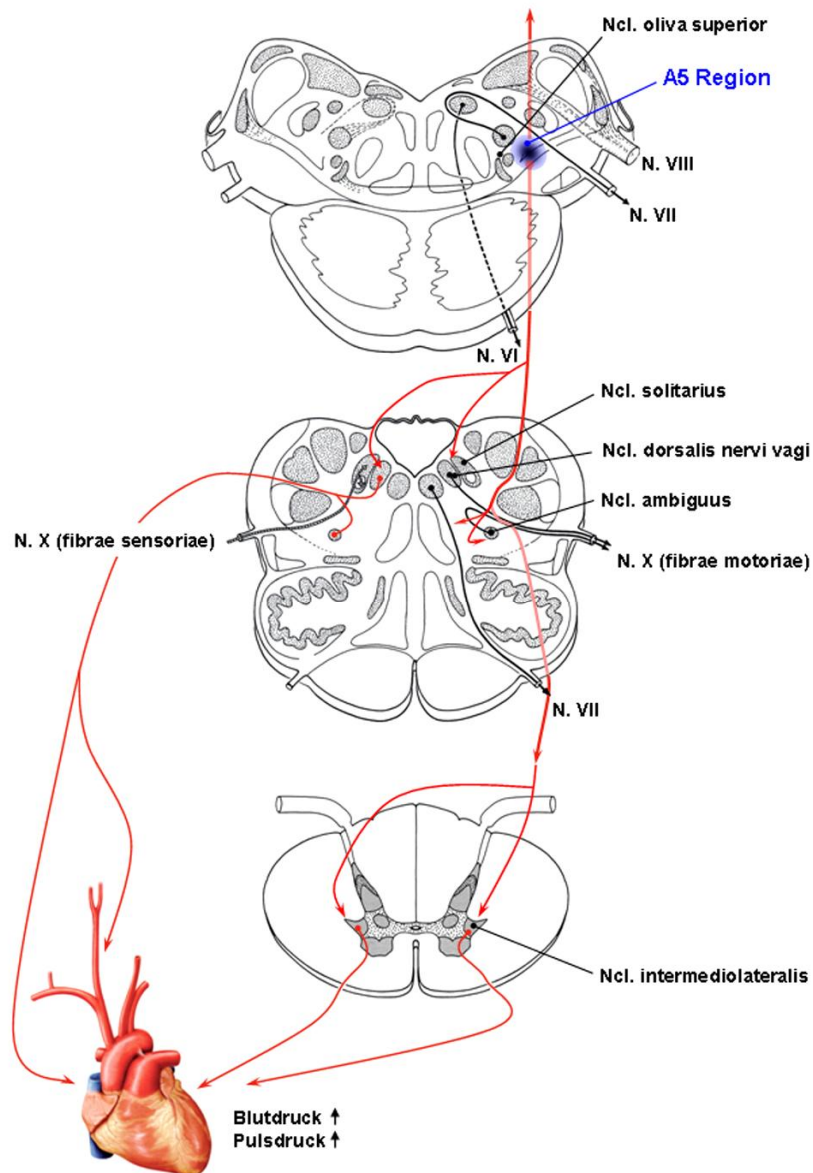
Trotz der Dominanz der rupturierten Aneurysmen im hinteren Kreislauf, welche Blutungen und akuten ICP-Anstieg in unmittelbarer Nachbarschaft zur Medulla oblongata verursachen, liegen in der vorliegenden Serie von Patienten mit NLE, zwar relativ weniger häufig vertreten als in der Gesamtpopulation oder in der Population von Yasargil, auch 17 Fälle mit rupturierten Aneurysmen der A. communicans anterior und der A. communicans posterior vor.

Ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus zur Auslösung eines NLE kann basierend auf folgenden neuroanatomischen Verhältnissen postuliert werden:

Es existieren mehrere absteigende Verbindungen zu den intermediolateralen Zellgruppen des Rückenmarks: die A5 Katecholamin-Zellgruppe in der Medulla oblongata, einige von den Raphekernen, der Nucleus tractus solitarius, der Nucleus Kölliker-Fuse und der paraventriculäre Nucleus des Hypothalamus. Bestimmte Hirnkerne des autonomen Nervensystems sind eng untereinander verbunden. Dies sind der Nucleus tractus solitarius, der parabrachiale Nucleus, der paraventriculäre Nucleus des Hypothalamus, der zentrale Nucleus der Amygdala und der Nucleus interstitialis striae terminalis. Dieses Netzwerk dürfte eine sehr wichtige Rolle in der kardiovaskulären Regulation und in der neuroendokrinen Funktion spielen<sup>17</sup>. Die Areas A1 und A5, die Nucleus tractus solitarius und die Area postrema scheinen mit der Entwicklung des NLE in Verbindung zu stehen<sup>15</sup>. Area 5 liegt in der oberen Medulla

oblongata. Wird A5 elektrisch stimuliert, erhöhen sich der Blutdruck und der Pulsdruck. A5 steht in Verbindung zu den präganglionären Zentren des thorakolumbalen Rückenmarks<sup>17</sup>. Area 1 befindet sich in der ventrolateralen Medulla oblongata. Die A1-Neurone projizieren nicht direkt ins Rückenmark, sondern in den Hypothalamus zum Nucleus supraopticus und zum Nucleus paraventricularis<sup>15 17</sup>. Dies führt zu einer Aktivierung der hypothalamisch-medullären Verbindung, so dass möglicherweise auf diesem Weg das autonome Nervensystem stimuliert wird. Rupturierte Aneurysmen der A. communicans anterior bluten vielfach in die Cisterna basilaris. Diese steht mit dem Hypothalamus in anatomischer Verbindung. So können rupturierte Aneurysmen der A. communicans anterior und der A. communicans posterior den Hypothalamus stimulieren und ebenfalls auf die Medulla oblongata einwirken.

**Abbildung 1:** Die Abbildung 1 zeigt die in der Medulla oblongata liegende noradrenerge A5 Zellgruppe und deren Projektion in die vasomotorische Region und zu den sympathischen, präganglionären Neuronen.



### 5.2.2 Auswirkungen auf den Kreislauf

Das NLE tritt sofort, d.h. innerhalb weniger Minuten oder verzögert innert Stunden, nach einer intracerebralen Blutung auf.

Die frühe Form des NLE manifestiert sich mit ausgeprägten hämodynamischen Veränderungen. Bei der späten Form stehen weniger hämodynamische, dafür aber deutliche Permeabilitätsveränderungen des Lungengefässendothels im Vordergrund, durch die es zum Übertritt von proteinreicher Flüssigkeit in die Alveolen kommt<sup>18</sup>.

Der akute ICP-Anstieg führt zu einem starken Anstieg der Sympathikusaktivität und dadurch zu einer Steigerung des venösen und arteriellen Gefässonus sowie initial zu einer Steigerung der Inotropie. Die erhöhten systemisch- und pulmonal-vaskulären Widerstände können zu einem akuten Linksherzversagen führen.

Beim NLE kommt es zu einer Volumenverschiebung aus dem systemischen in den Pulmonalkreislauf<sup>19 20</sup>. Die Volumenverschiebung erklärt teilweise die deutliche Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks, dem in Tierexperimenten in der Pathogenese des NLE eine entscheidende Rolle zukommt. Beim Menschen konnte während der Entwicklung eines NLE eine kurzzeitige Druckerhöhung im kleinen Kreislauf dokumentiert werden. Zur Druckerhöhung im kleinen Kreislauf trägt auch die Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes bei<sup>21 22 23</sup>. Die hämodynamischen Veränderungen kehren nach kurzer Zeit in den Normbereich zurück<sup>24 25 26</sup>. Durch den Anstieg der Sympathikusaktivität kommt es zu einem starken Anstieg des Widerstandes nicht nur in den pulmonalen, sondern auch in den systemischen Gefässen. Die Erhöhung der Vor- und Nachlast wird auf den Einfluss von  $\alpha$ -adrenerger Stimulation zurückgeführt<sup>27</sup>. Zusätzlich hat die Zunahme des Vagotonus einen negativ inotropen Einfluss auf das Herz. Nicht bei allen Patienten ist die kardiale Kompensationsfähigkeit gegenüber diesen akut auftretenden schweren hämodynamischen Veränderungen gegeben. Wahrscheinlich kommt es beim NLE erst sekundär zu einem Linksherzversagen<sup>20</sup>.

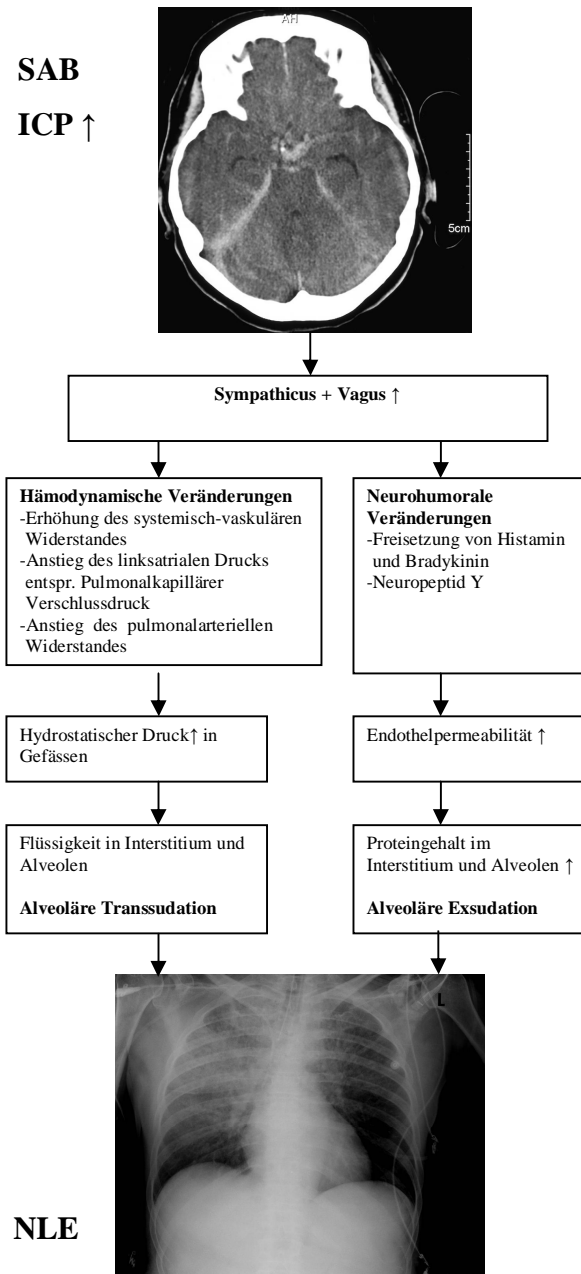
Die Erhöhung der pulmonalvaskulären Permeabilität mit Extravasation von Proteinen und Flüssigkeit ist ein entscheidender Faktor für das NLE im späteren Verlauf<sup>28-38</sup>. Proteinreiche Oedemflüssigkeit mit Plasma-ähnlichem Eiweissgehalt tritt dabei in die Alveolen über. Wie diese Permeabilitätsstörung zustande kommt, bleibt umstritten. Möglicherweise wird sie direkt neuronal vermittelt, d.h. Nerven des Sympathikus kontrollieren die Gefässpermeabilität, indem sie die Anzahl und die Grösse der Poren

verändern<sup>39</sup>. Morguet et al. postulieren eine Kapillarschädigung durch die pulmonal-arterielle Druckerhöhung<sup>19 20 34 40</sup> oder eine Vergrößerung der pulmonalvaskulären Oberfläche durch Rekrutierung von Kapillaren<sup>41 42</sup>.

Als auslösende Faktoren vermutet man auch die Freisetzung von sekundären Hormonen wie Histamin und Bradykinin<sup>39 43</sup> sowie ein direkter Einfluss des Neuropeptids Y<sup>44</sup>. Dieses kommt in den sympathischen perivaskulären Nervenendigungen der Lunge und der Bronchien vor und wird wahrscheinlich bei Sympathikusaktivität zusammen mit Noradrenalin freigesetzt<sup>44</sup>. Zirkulierende Katecholamine selbst verursachen nachweislich keine gesteigerte Permeabilität des Lungengefäßendothels<sup>45</sup>. Adrenalin erhöht, vermittelt über  $\beta$ 2-Rezeptoren, die alveoläre Flüssigkeitsresorption und beschleunigt so möglicherweise den Rückgang des NLE<sup>46</sup>.

In unserer Fallserie mit NLE wurde der CI bei 15 Patienten gemessen. Es zeigten 5 Patienten Zeichen einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz mit erniedrigten Werten  $< 3 \text{ l/min/m}^2$ . 37 von 39 Patienten (94.9%) mussten wegen Hypotonie zur Aufrechterhaltung eines adäquaten cerebralen Perfusionsdruckes mit kontinuierlicher Katecholamin-Infusion behandelt werden, wobei bei keinem Patienten langfristig Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion persistierten.

**Abbildung 2:** Pathophysiologie des NLE. Das Diagramm zeigt die Pathogenese des NLE. Der Anstieg des ICP ist der auslösende Faktor. Über zwei nebeneinander ablaufende pathophysiologische Mechanismen kommt es zur alveolären Exsudation.



## 5.3 Klinik

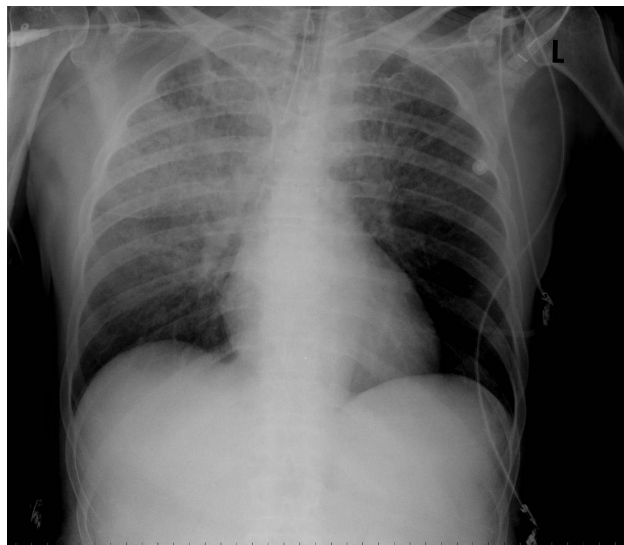
### 5.3.1 Klinische Manifestation

Das NLE präsentiert sich dem Notarzt als Bewusstseinsstörung mit akuter kardiopulmonaler Insuffizienz. Oft erfordern nicht nur die eingeschränkte Bewusstseinslage, sondern drohende oder manifeste Hypoxämie die notfallmässige Intubation und maschinelle Beatmung vor Ort. Es präsentiert sich das klinische Bild des akuten Lungenödems mit hämorrhagisch schaumigem Sekret und auskultatorisch feuchten Nebengeräuschen. Das akute Herz-Lungenversagen, häufig assoziiert mit Herzrhythmusstörungen, kann sogar im Vordergrund stehen und das Bild eines primär kardiogenen Schockes, z.B. aufgrund eines akuten Myokardinfarktes, vortäuschen. Entsprechend wurden 2 der Patienten aus der vorliegenden Serie primär nicht als SAB erkannt und als akute Myokardischämie behandelt.

### 5.3.2 Zusatzuntersuchungen

#### 5.3.2.1 Thorax-Röntgen

**Abbildung 3:** Thoraxröntgenbild (liegend) mit charakteristischen Zeichen eines NLE. Es zeigen sich eine vermehrte Gefäßzeichnung bei Unschärfe der Gefässe und unscharfe Hili sowie flächige oder unscharf begrenzte, fleckige Verdichtungen.





### 5.3.2.2 EKG

Neben selteneren Störungen der Erregungsbildung und –leitung finden sich im EKG als Ausdruck eines Myokardschadens häufig reversible Endstreckenveränderungen. Die Repolarisationsstörungen im Rahmen eines NLE entsprechen dem Bild eines akuten Myokardschadens und können oft nicht von den Veränderungen bei einer akuten Myokardischämie im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit unterschieden werden.

Typische EKG-Befunde sind Verlängerungen der QT-Zeit, Veränderungen der ST-Strecke, invertierte oder hohe T-Wellen<sup>47</sup>. Die klinische Relevanz der EKG-Veränderungen ist jedoch fragwürdig. Es zeigte sich, dass es keine zuverlässigen Verbindungen gibt zwischen EKG-Veränderungen und mechanischer Hypokinesie in der Echokardiographie, früheren kardiale Läsionen oder erhöhten Herzenzymen<sup>48-54</sup>. Rhythmusstörungen treten häufig auf und haben, während der Hospitalisation aufgetreten, eine gute Prognose<sup>55</sup>.

In unserer Fallserie zeigten 20 von 32 Patienten (62.5%) ein pathologisches EKG, welches sich bei allen Patienten im Verlauf vollständig normalisierte. Patienten mit schweren Blutungen zeigten häufiger elektrokardiographische und enzymatische Ischämiezeichen. 2 der Patienten aus der vorliegenden Serie wurden primär als SAB verkannt und als akute Myokardischämie behandelt.

### 5.3.2.3 Laboruntersuchungen

Hohe Serum-CK-MB-Spiegel sowie ein erhöhtes Troponin sind weitere Zeichen für das Vorliegen eines Myokardschadens. Entsprechend der Arbeit von Samuels zeigt ein Anstieg des Isoenzym CK-MB über 2% der Gesamtfraktion mit hoher Spezifität eine Myokardläsion<sup>56</sup>. Prognostisch und therapeutisch von hoher Relevanz ist die Unterscheidung eines Myokardinfarkts von einer reversiblen neurogenen linksventrikulären Funktionsstörung. Bulsara et al. zeigten, dass CK-MB und EKG-Veränderungen keine zuverlässigen Aussagen über die Differenzierung geben können<sup>57</sup>. Geeignet für diese Differenzierung ist die Bestimmung des Troponins. Laut Empfehlung der Autoren zeigte sich, dass die Werte des Troponins bei Patienten mit reversibler neurogener linksventrikulärer Dysfunktion mit  $0.22 \pm 0.25$  ng/ml 10fach tiefer sind, als bei Patienten, die einen Myokardinfarkt entwickeln. Letztere wiesen alle

Troponin Werte > 2.8 ng/ml auf<sup>57</sup>. 28% aller Patienten mit einer SAB zeigten in den ersten 24 Stunden nach dem Ereignis einen erhöhten Wert des Troponins<sup>58</sup>. Die Erhöhung der Troponin-Konzentration ist zu 100% sensitiv in der Entdeckung einer linksventrikulären Dysfunktion. Diese Patienten sollten echokardiographisch und hämodynamisch streng überwacht werden<sup>58</sup>.

53.8% der Patienten mit einem NLE wiesen ein erhöhtes Troponin auf. Es zeigten 2 Patienten Werte >2.8 ng/ml. Beide Patienten mussten aufgrund von Rhythmusstörungen reanimiert werden, wobei nur einer der Patienten pathologische EKG-Veränderungen zeigte.

#### **5.3.2.4 Echokardiographie**

Eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction und hypokinetische Abschnitte des linken Ventrikels werden echokardiographisch bei ca. 10% der Patienten mit SAB beobachtet<sup>18 47 49</sup>. Die Veränderungen treten parallel zu Endstreckenveränderungen im EKG auf und sind wie diese reversibel<sup>47</sup>.

Nur 4 der 39 Patienten in der vorliegenden Serie mit NLE wurden in der Akutphase der SAB echokardiographiert. Die cerebrale Akuttherapie und die Stabilisierung der Vitalparameter standen im Vordergrund.

Bei einem Patienten mit positiven Herzenzymen und Infarktablauf im EKG wurde eine Echokardiographie 4 Monate nach SAB gemacht. Es zeigten sich keine Hinweise auf einen stattgefundenen Myokardinfarkt, woraus geschlossen werden kann, dass die Ursache der in der Akutphase durchgemachten kardiopulmonalen Dekompensation auf ein NLE zurückzuführen war.

## 5.4 Therapie

In der Patientenserie mit NLE lagen bei 21 Patienten elektrokardiographisch, enzymatisch oder echokardiographisch Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion vor. 17 Patienten zeigten eine Erhöhung der beiden Herzenzyme Troponin und CK-MB als Hinweis auf einen akuten Myokardinfarkt und bei 5 Patienten lag im erweiterten hämodynamischen Monitoring ein vermindertes Herzzeitvolumen vor. 37 von 39 Patienten bedurften innerhalb der ersten 3 Tage zur Kreislaufunterstützung intravenöser Dauerinfusionen von Katecholaminen. Als Katecholamine wurden Dobutrex, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, meist als Kombinationstherapie, verabreicht. Aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen nach NLE (siehe 5.2.2.) mit initialer Steigerung der Sympathikusaktivität wurde dem durch  $\alpha$ -adrenerge Stimulation vermittelten Anstieg der systemisch-vaskulären Widerstände mit  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Stimulatoren (Dobutrex und Adrenalin) entgegengewirkt. Dies um die kardiale Auswurfleistung zu verbessern und einer sekundären kardialen Dekompensation durch den akuten Anstieg der Nachlast vorzubeugen. Aufgrund der Volumenverschiebung in den kleinen Kreislauf mit Anstieg der kardialen Vorlast und der erhöhten Permeabilität des Lungengefäßendothels wurden Flüssigkeits- und Volumenersatz vorsichtig und restriktiv gehandhabt. Bei klinischen oder radiologischen Zeichen der pulmonalen Transsudation oder erhöhten Füllungsdrücken im erweiterten hämodynamischen Monitoring (erhöhter pulmonalkapillärer Verschlussdruck, erhöhtes intrathorakales Blutvolumen oder extravaskuläres Lungenwasser) wurden zusätzlich Diuretika verabreicht. Katecholamine mit vor allem  $\alpha$ -adrenerger Wirkung wurden möglichst restriktiv und niedrig dosiert und zur Aufrechterhaltung eines cerebralen Perfusionsdrucks von minimal 60 mmHg eingesetzt. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und schwerer respiratorischer Insuffizienz wurden zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen getroffen: Herzrhythmusstörungen im Rahmen einer neurogenen ventrikulären Dysfunktion und bei positiven Herzenzymen wurden bei grosszügiger Indikationsstellung (gehäufte supraventrikuläre- oder ventrikuläre Extrasystolen) mit einer schnellen Aufsättigung mit Amiodarone behandelt. Belastende Transporte zu diagnostischen Untersuchungen (CT oder Angiographie) wurden bei Patienten mit Myokardinfarkt in der akuten instabilen Phase vermieden. Zusätzlich wurde das Ausschalten der Blutungsquelle mittels Aneurysma-Clipping oder -Coiling erst nach Stabilisierung der kardiopulmonalen Situation vorgenommen.

## **5.5 Prognose**

In der Patientenserie mit NLE war die Mortalität mit 59% hoch und der Anteil an Patienten, die mit einem guten Outcome GOS 4 und 5 überlebten, war mit 23.1% gering. Alle ausser ein Patient verstarben allerdings an den Folgen der cerebralen Herniation. Dies spricht dafür, dass das NLE für sich, als kardiopulmonale Komplikation nach SAB, frühzeitig erkannt und behandelt, die Gesamtprognose nach SAB kaum verschlechtert. Vielmehr entscheidend für das Outcome ist der primär hohe Schweregrad der Blutung, der bei Patienten mit NLE im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant höher ist.

## **5.6 Schlussfolgerungen, Empfehlungen zur Früherkennung und Therapie**

Das NLE stellt eine akute lebensbedrohliche Komplikation nach SAB dar.

Patienten, die ein NLE entwickeln haben vor allem aufgrund des hohen Schweregrades der SAB eine hohe Mortalität. Die Sterberate durch kardiopulmonale Dekompensation aufgrund des NLE scheint durch Früherkennung und optimale Therapie minimiert werden zu können.

Als wesentliche diagnostische Kriterien müssen vom Notarzt hämorrhagisches, schaumiges Sekret und auskultatorisch feuchte Nebengeräusche erkannt werden. Wesentliche Risikofaktoren zur Entwicklung eines NLE sind der hohe Schweregrad der Blutung, die diffuse, ausgedehnte Blutung im CT und die Lokalisation des Aneurysmas in der posterioren Zirkulation.

Nur durch die frühe Erkennung des NLE aller in der Akutphase beteiligten Fachdisziplinen kann die optimale Therapie eingeleitet und ein Versterben aufgrund kardiopulmonaler Dekompensation verhindert werden. Verbesserte Oxygenierung und Kreislaufverhältnisse tragen zusätzlich dazu bei, dass Sekundärschäden der Blutung minimiert werden und dass sich das durch die primäre Blutung geschädigte Gehirn besser erholen und ein besseres neurologisches Outcome erzielt werden kann.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
Acom	Arteria communicans anterior
BA	Arteria basilaris
CI	Cardiac index; l/min/m <sup>2</sup>
CK	Creatin Kinase total
CK-MB	Creatin Kinase „myocardial band“ Aktivität
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiographie
GOS	Glasgow Outcome Scale
ICA	Arteria carotis interna
ICP	intrakranieller Druck (intracranial pressure)
MCA	Arteria cerebri media
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NLE	Neurogenes Lungenödem
PCA	Arteria cerebri posterior
Pcom	Arteria communicans posterior
PICA	Arteria cerebelli inferior posterior
SAB	Subarachnoidalblutung
VA	Arteria vertebralis

## 7. Literaturverzeichnis

1. Brambrink AM, Dick WF. Das neurogene Lungenödem. *Anästhesist* 1997;46:953-963.
2. Weir BK. Pulmonary edema following fatal aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 1978;49:502-507.
3. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma* 1995;39:860-868.
4. Casas I, del Valle M, Foster J, Nilsen E. Cerebellar hemorrhage and neurogenic pulmonary edema. *Rev Chil Pediatr* 1987;58:160-163.
5. Lee DS, Kobrine A. Neurogenic pulmonary edema associated with ruptured spinal cord arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1983;12:691-693.
6. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. 2.Auflage. Urban & Fischer, München 2001.
7. Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM. *Intensivmedizin*. Springer, Berlin 2001
8. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observation on the use of Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:285-293.
9. Naunyn B, Schreiber J. Über Gehirndruck. *Arch Exp Path Pharmac* 1881;14:1-112.
10. Cushing H. Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901;12:290-292.
11. Ducker TB, Simmons RL. Increased intracranial pressure and pulmonary edema. 2. The hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1968;28:118-123.
12. Hess L. Über Lungenödem bei organischen Erkrankungen. *Wien Med Wochenschr* 1934;11:285-288.
13. Weisman SJ. Edema and congestion of the lungs resulting from intracranial hemorrhage. *Surgery* 1939;6:722-729.

14. Ducker TB, Simmons RL, Anderson RW. Increased intracranial pressure and pulmonary edema. Part 3. The effect of increased intracranial pressure on the cardiovascular hemodynamics. *J Neurosurg* 1968;29:475-483.
15. Colice GL, Matthay MS, Bass E, Matthay RA. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:941-948.
16. Yasargil MG. *Microneurosurgery: Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain*. Vol. 1. Thieme Verlag, Stuttgart 1984.
17. Loewy AD, McKellar S. The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. *Fed Proc* 1980;39:2495-2503.
18. Schwarz S, Schwab S, Keller E, Bertram M, Hacke W. Neurogene Störungen der Herz- und Lungenfunktion bei akuten zerebralen Läsionen. *Nervenarzt* 1997;68:956-962.
19. Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. *Lancet* 1975;18:749-751.
20. Theodore J, Robin ED. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis* 1976;113:405-411.
21. Carlson RW, Schaeffer RC, Michaels SG, Weil MH. Pulmonary edema following intracranial hemorrhage. *Chest* 1979;75:731-734.
22. Malik AB. Pulmonary vascular response to increase in intracranial pressure: role of sympathetic mechanisms. *J Appl Physiol* 1977;42:335-343.
23. Wray NP, Nicotra MB. Pathogenesis of neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:783-786.
24. Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1982;81:318-320.
25. Melon E, Bonnet F, Lepresle E, Fevrier MJ, Djindjian M, Francois Y, Gray F, Debras C. Altered capillary permeability in neurogenic pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1985;11:323-325.
26. Harari A, Rapin M, Regnier B, Comoy J, Caron JP. Letter: Normal pulmonary-capillary pressures in the late phase of neurogenic pulmonary edema. *Lancet* 1976;1:494.
27. Wohns RN, Kerstein MD. The role of dilantin in the prevention of pulmonary edema associated with cerebral hypoxia. *Crit Care Med* 1982;10:463-443.
28. Beckman DL, Ginty DD, Gaither AC. Neurogenic pulmonary edema in a pulmonary normotensive model. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987;186:170-173.

29. Bowers RE, McKeen CR, Park BE, Brigham KL. Increased pulmonary vascular permeability follows intracranial hypertension in sheep. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:637-641.
30. Edmonds HL, Cannon HC, Garretson HD, Dahlquist G. Effects of aerosolized methylprednisolone on experimental neurogenic pulmonary injury. *Neurosurgery* 1986;19:36-40.
31. Hoff JT, Nishimura M. Experimental neurogenic pulmonary edema in cats. *J Neurosurg* 1978;48:383-389.
32. Maron MB. A canine model of neurogenic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1985;59:1019-1025.
33. Maron MB. Analysis of airway fluid protein concentration in neurogenic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1987;62:470-476.
34. Maron MB. Effect of elevated vascular pressure transients on protein permeability in the lung. *J Appl Physiol* 1989;69:305-310.
35. McClellan MD, Dauber IM, Weil JV. Elevated intracranial pressure increases pulmonary vascular permeability to protein. *J Appl Physiol* 1989;67:1185-1191.
36. Minnear FL, Kite C, Hill LA, van der Zee H. Endothelial injury and pulmonary congestion characterize neurogenic pulmonary edema in rabbits. *J Appl Physiol* 1987;63:335-341.
37. Nakamura J, Zhang SW, Ishikawa N. Role of pulmonary innervation in canine in situ lung-perfusion preparation: a new model of neurogenic pulmonary oedema. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987;14:535-542.
38. Simon RP, Bayne LL. Pulmonary lymphatic flow alterations during intracranial hypertension in sheep. *Ann Neurol* 1984;15:188-194.
39. Rosell S. Neuronal control of microvessels. *Annu Rev Physiol* 1980;42:359-371.
40. Morguet AJ, Kreuzer H. Neurogenes Lungenödem nach Subarachnoidalblutung. *Z Kardiologie* 1994;83:299-305.
41. Minnear FL, Barie PS, Malik AB. Effects of transient pulmonary hypertension on pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 1983;55:983-989.
42. Weidner WJ, Jones TA. Effects of sequential periods of intracranial hypertension on lung fluid balance. *Experientia* 1983;39:1278-1280.
43. Van der Zee H, Malik AB, Lee BC, Hakim TS. Lung fluid and protein exchange during intracranial hypertension and the role of sympathetic mechanism. *J Appl Physiol* 1980;48:273-280.



44. Hirabayashi A, Nishiwaki K, Shimada Y, Ishikawa N. Role of neuropeptide Y and its receptor subtypes in neurogenic pulmonary edema. *Eur J Pharmacol* 1996; 296:297-305.
45. Shibamoto T, Wang HG, Tanaka S, Koyama S. No effects of large doses of catecholamines on vascular permeability in isolated blood perfused dog lungs. *Acta Physiol Scand* 1995;155:127-135.
46. Lane SM, Maender KC, Awender NE, Maron MB. Adrenal epinephrine increases alveolar liquid clearance in a canine model of neurogenic pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:760-768.
47. Mayer SA, LiMandri G, Sherman D, Lennihan L, Fink ME, Solomon RA, DiTullio M, Klebanoff LM, Beckford AR, Homma S. Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995;83:889-896.
48. Szabo MD, Crosby G, Hurford WE, Strauss HW. Myocardial perfusion following acute subarachnoid hemorrhage in patients with abnormal electrocardiogram. *Anesth Analg* 1993;76:253-258.
49. Mayer SA, Fink ME, Homma S, Sherman D, LiMandri G, Lennihan L, Solomon RA, Klebanoff LM, Beckford RN, Raps EC. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1994;44:815-820.
50. Davies KR, Gelb AW, Manninen PH, Boughner DR, Bisnaire D. Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of electrocardiographic and electrocardiographic abnormalities. *Br J Anaesth.* 1991;67:58-63.
51. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:636-640.
52. Pollick C, Cujec B, Parker S, Tator C. Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:600-605.
53. Brouwers PJ, Wijdicks EF, Hasan D, Vermeulen M, Wever EF, Frericks H, van Gijn J. Serial electrocardiographic recording in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989;20:1162-1167.

54. Macmillan CS, Grant IS, Andrews PJ. Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med* 2002;28:1012-1023.
55. Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of multicenter, cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* 1995;23:1007-17.
56. Samuels MA. Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. *Am J Cardiol* 1987;60:15J-19J.
57. Bulsara KR, McGirt MJ, Liao L, Villavicencio AT, Borel C, Alexander MJ, Friedman AH. Use of the peak troponin value of differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98:524-528.
58. Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, Diring M. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98:741-746.

## 8. Curriculum Vitae

### Manuela Keller von Hochfelden

14.6.1971	Geboren in Bülach
1978-1984	Primarschule in Bülach
1984-1987	Sekundarschule in Bülach
1987-1988	Vorschule für Spitalberufe in Oerlikon
09.88-05.89	Praktikantin im Pflegedienst Spital Bülach
08.89-07.92	Ausbildung zur medizinisch-technischen Radiologieassistentin (MTRA) an der Schule des Universitätsspitals Zürich, praktische Tätigkeit am Kantonsspital Winterthur
08.92-06.2002	Tätigkeit als dipl. MTRA am Institut für Neuroradiologie des Universitätsspitals Zürich
1998-2002	Maturitätsschule Akad, Matura Typ D, berufsbegleitend
2002-2009	Medizinstudium an der Universität Zürich

### Berufliche Erfahrung

8.92-06.2002	Tätigkeit als dipl. MTRA am Institut für Neuroradiologie des Universitätsspitals Zürich Arbeitstätigkeit im konventionellen Röntgen, in der Computer- und Magnetresonanztomographie und in der Angiographie. Schwerpunktmässiger Einsatz in der interventionellen Neuroradiologie als MTRA und Instrumentierassistentin.
04.2003-200x	Tätigkeit als dipl. MTRA und Instrumentierassistentin in der interventionellen Neuroradiologie am Institut für Neuroradiologie des Universitätsspitals Zürich